

La reducción de adaptabilidad de la célula β inducida por la inhibición de mTOR es reversible

Jordi Rovira Juarez

Laboratori Experimental de Nefrologia i Trasplantament (LENIT)
Departament de Nefrologia i Trasplantament Renal

Hospital Clínic de Barcelona

Factores de Riesgo de DMPT

❖ FACTORES DE RIESGO:

- Pacientes mayores de 40 años
- No Caucásicos
- Diabetes en el historial familiar

❖ FACTORES DE RIESGO ADICIONALES:

- Obesidad
- Síndrome Metabólico (Resistencia a Insulina)
- Terapia Inmunosupresora: esteroides / ICNs / ImTOR (?)

Datos Epidemiológicos

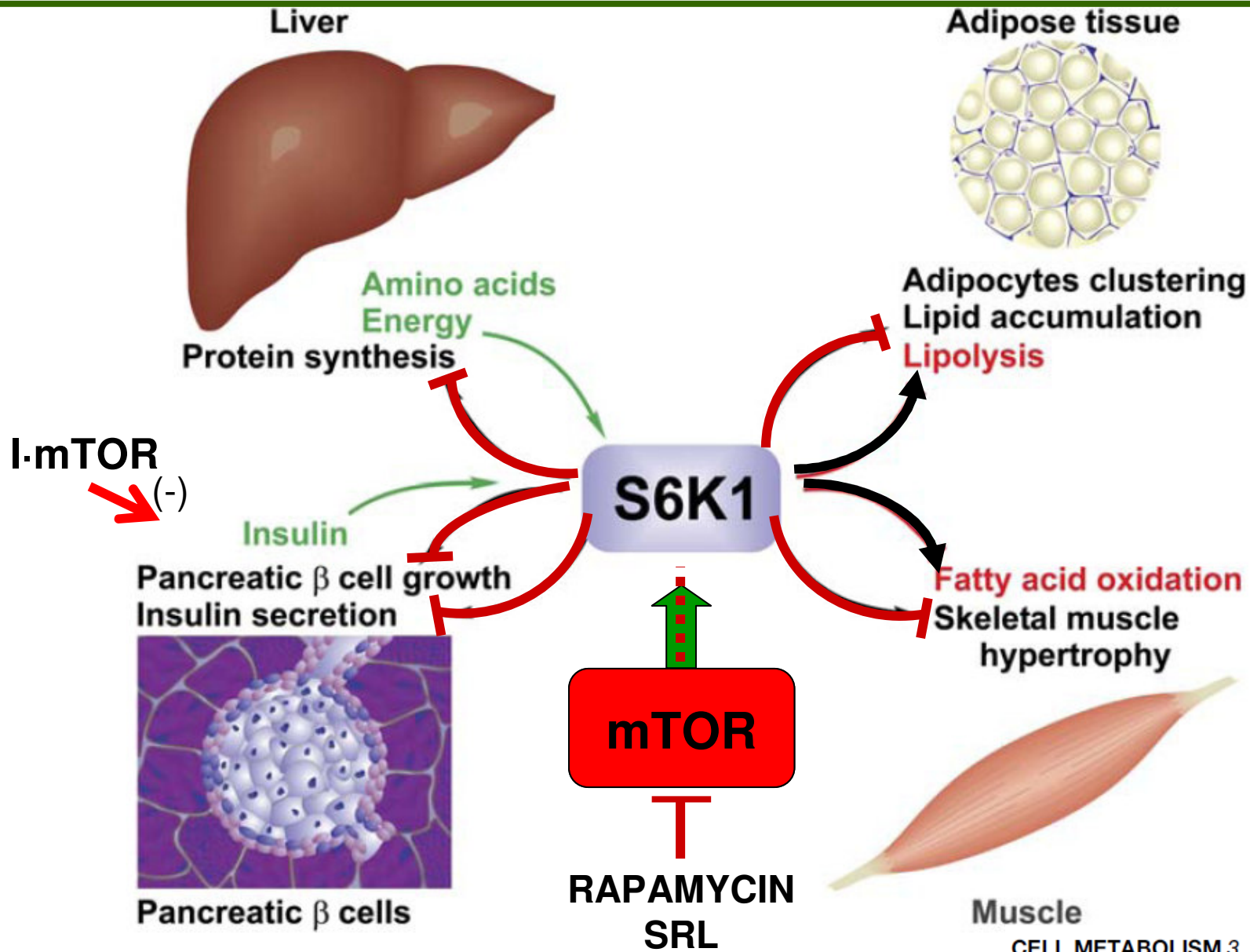
Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients

Olwyn Johnston,* Caren L. Rose,* Angela C. Webster,[†] and John S. Gill*

Table 2. Factors associated with NOD^a

Factor	HR	95% CI	P
CSA + MMF/Aza	1.00		
TAC + MMF/Aza	1.40	1.29 to 1.52	<0.0001
Sirolimus + MMF/Aza	1.36	1.09 to 1.69	<0.0100
Sirolimus + CSA	1.61	1.36 to 1.90	<0.0001
Sirolimus + TAC	1.66	1.42 to 1.93	<0.0001
Age (yr)			
18 to 44	0.57	0.52 to 0.62	<0.0001
45 to 59	1.00		
≥60	1.30	1.19 to 1.42	<0.0001
Female gender	1.07	1.00 to 1.15	0.0800
Race			
white	1.00		
black	1.56	1.43 to 1.71	<0.0001
other	1.20	1.02 to 1.42	0.0300
Hispanic ethnicity	1.48	1.33 to 1.65	<0.0001
Acute rejection in first year			
No acute rejection	1.00		
Acute rejection in first year	1.37	1.24 to 1.51	<0.0001

S6K1 en tejidos que responden a nutrientes e insulina

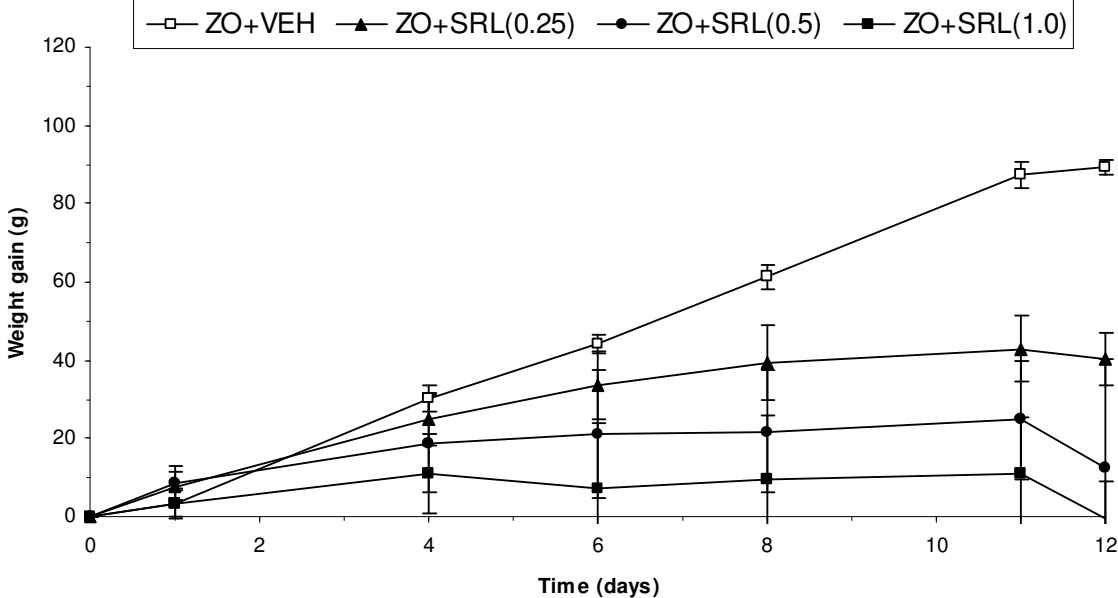
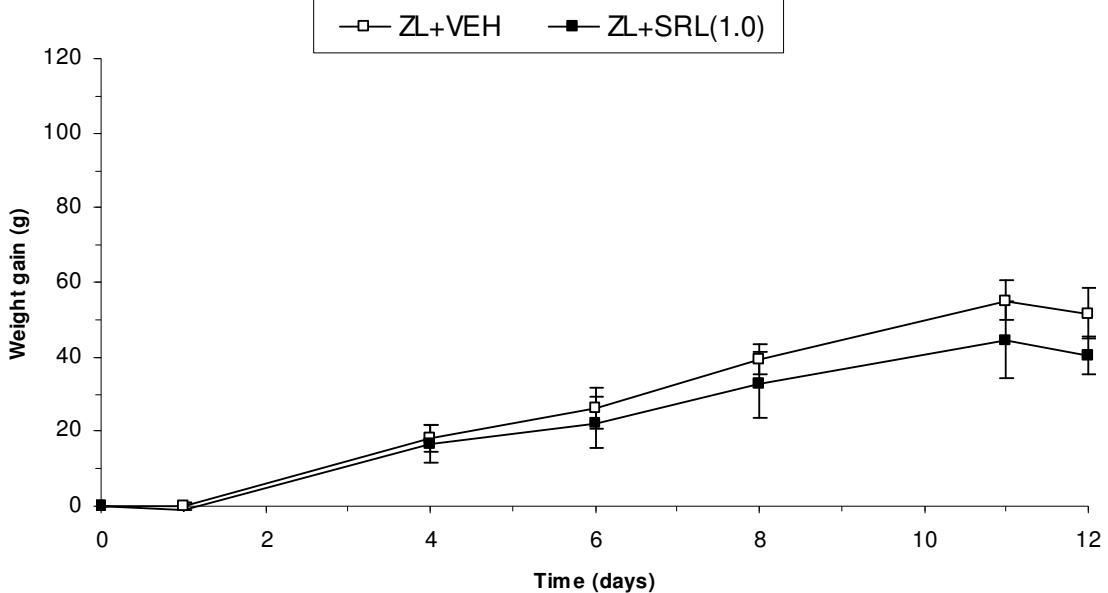


Modelo experimental en rata

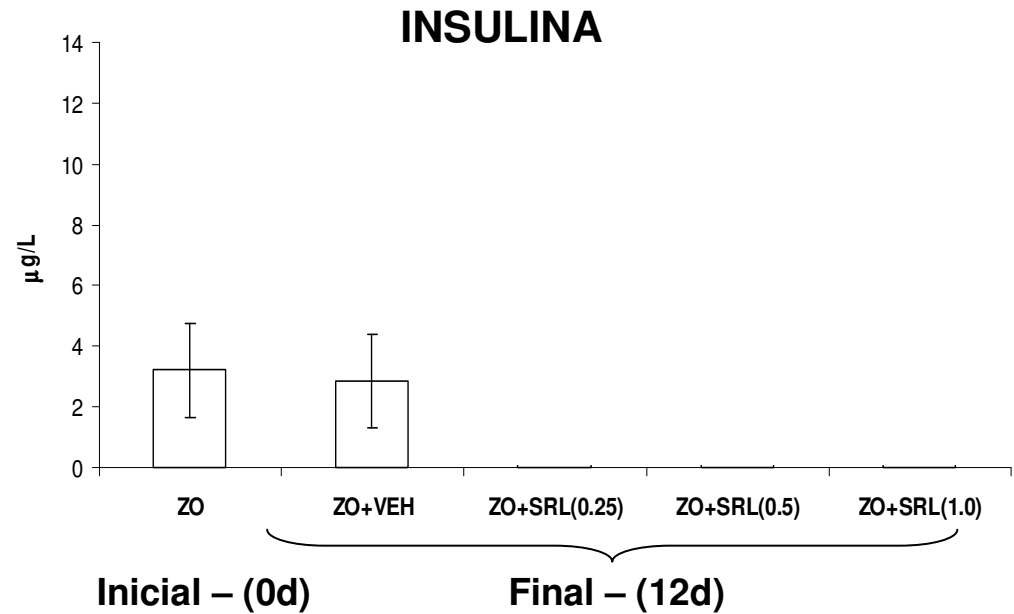
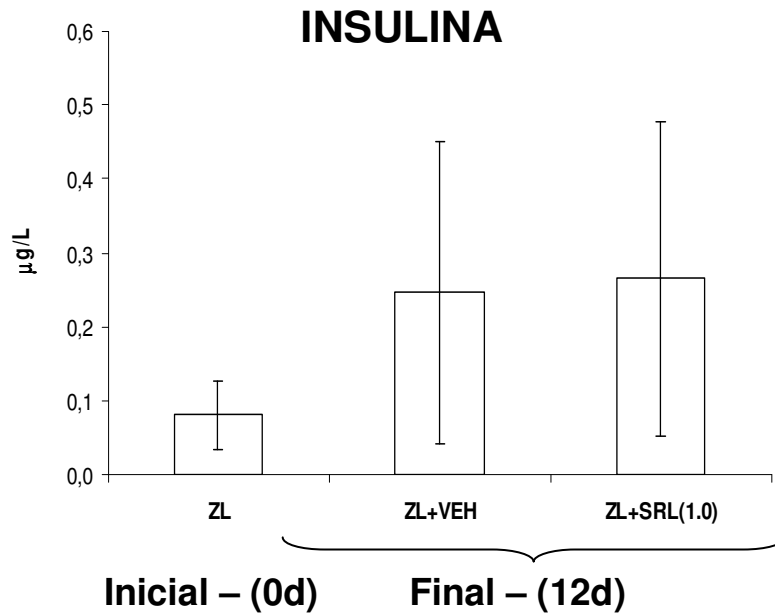
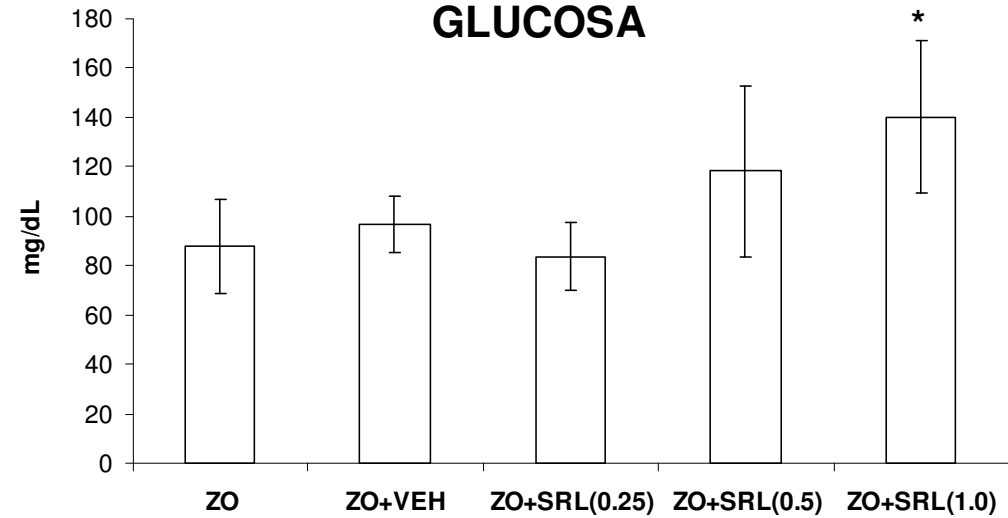
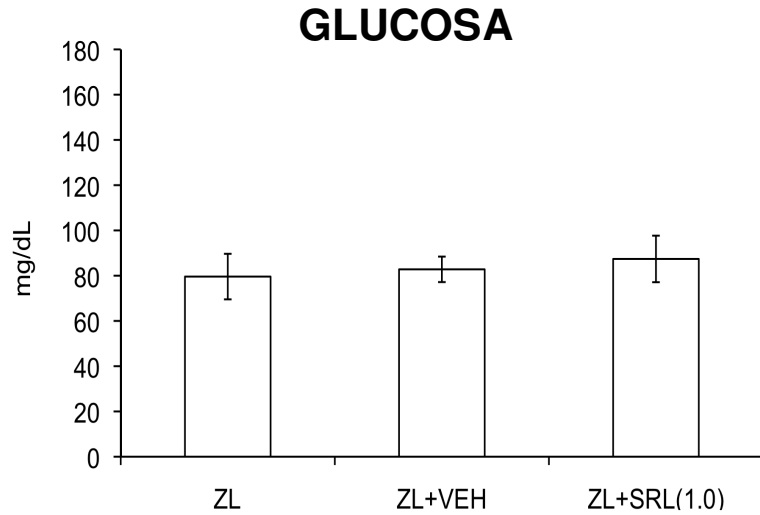
- Zucker wt o heterozigotas [Crl:ZUC(ORL)-*Leprfa*/+]

- Zucker Fatty (*fa/fa*) [Crl:ZUC(ORL)-*Leprfa*]

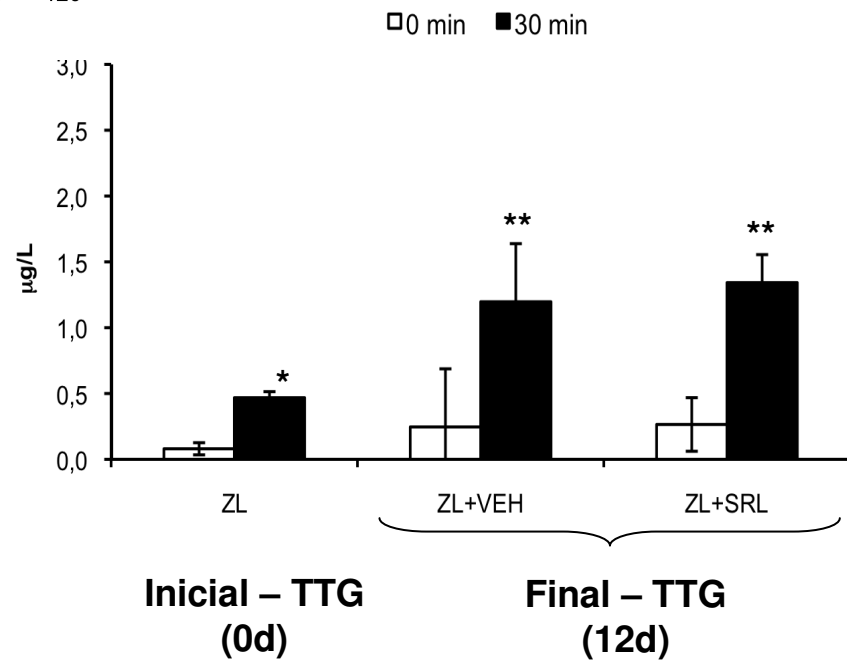
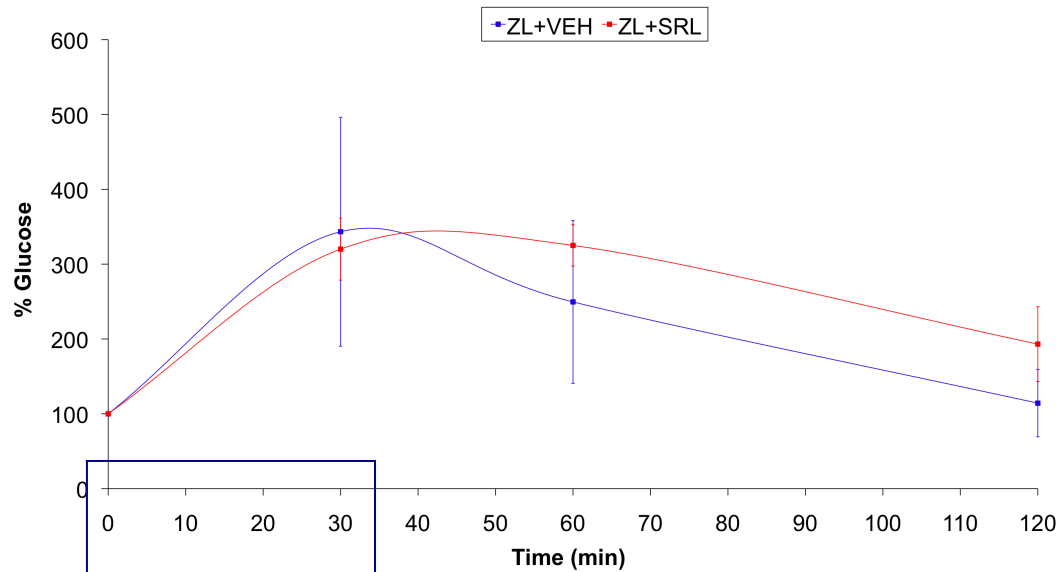
Incremento de peso



Glucosa / Insulina – Ratas en ayunas

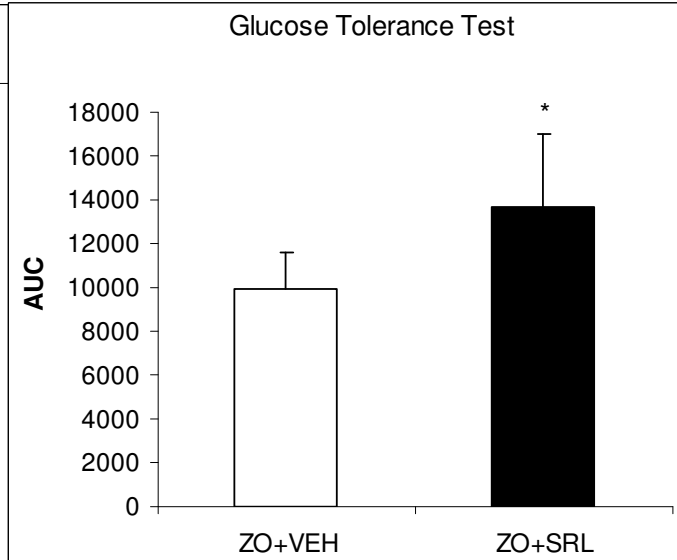
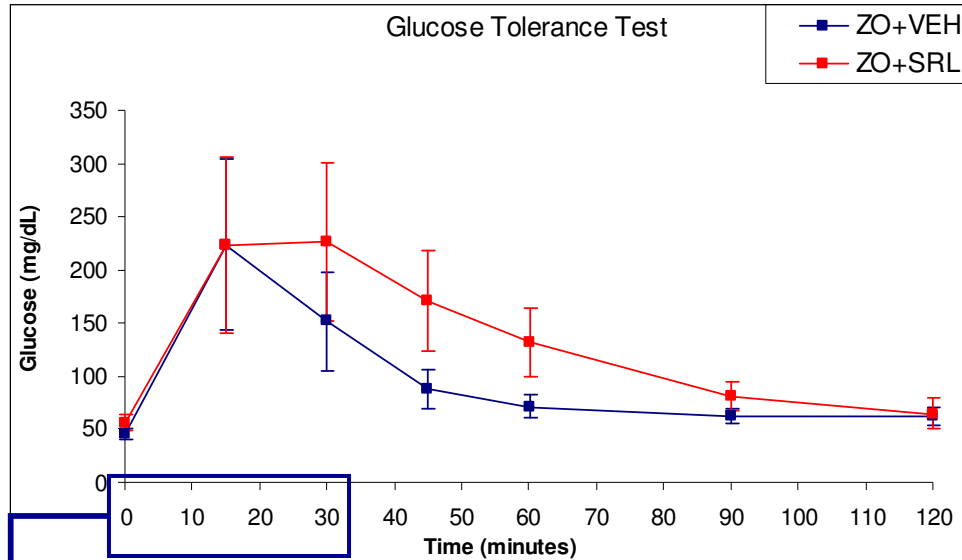


Test de Tolerancia a Glucosa – ZL

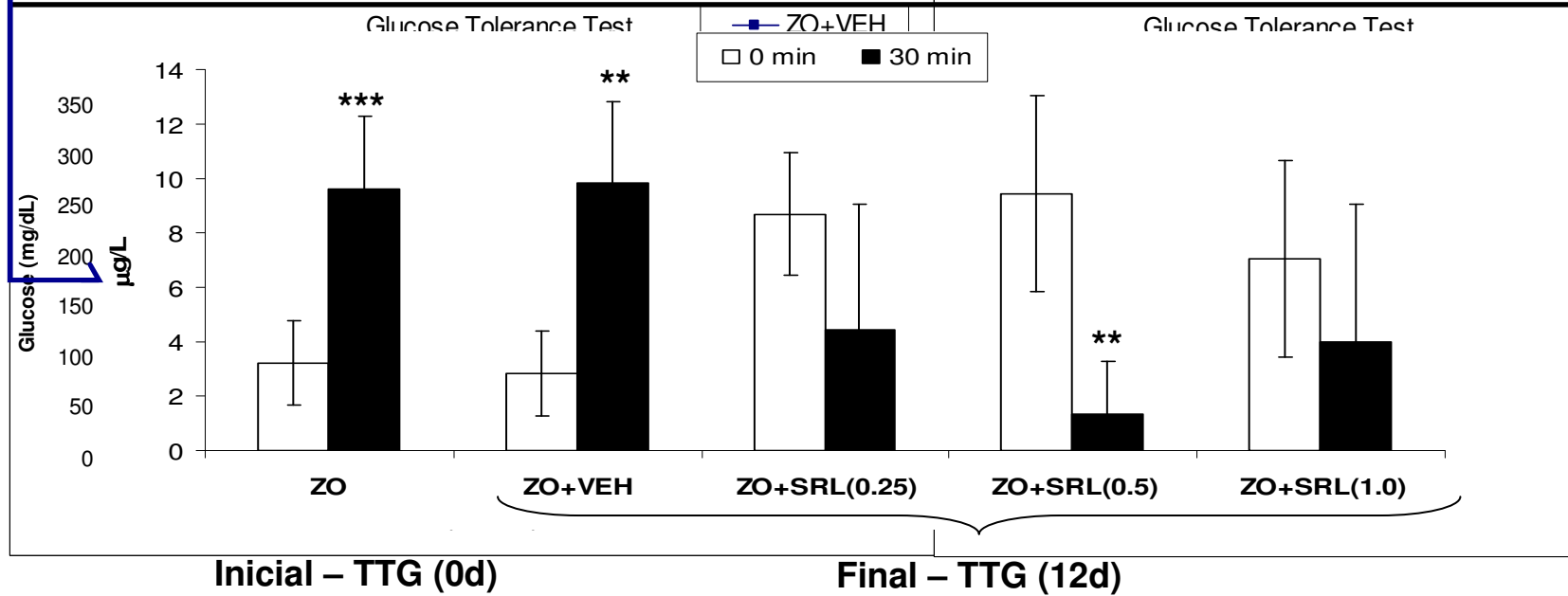


Test de Tolerancia a Glucosa – ZO

Día 12

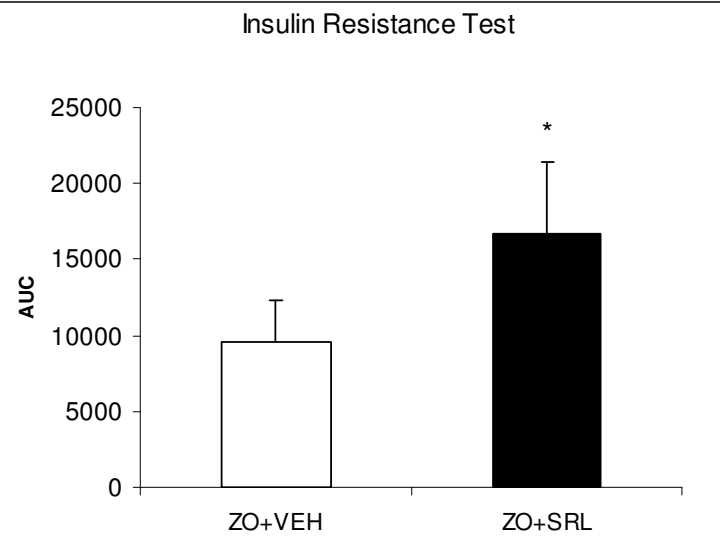
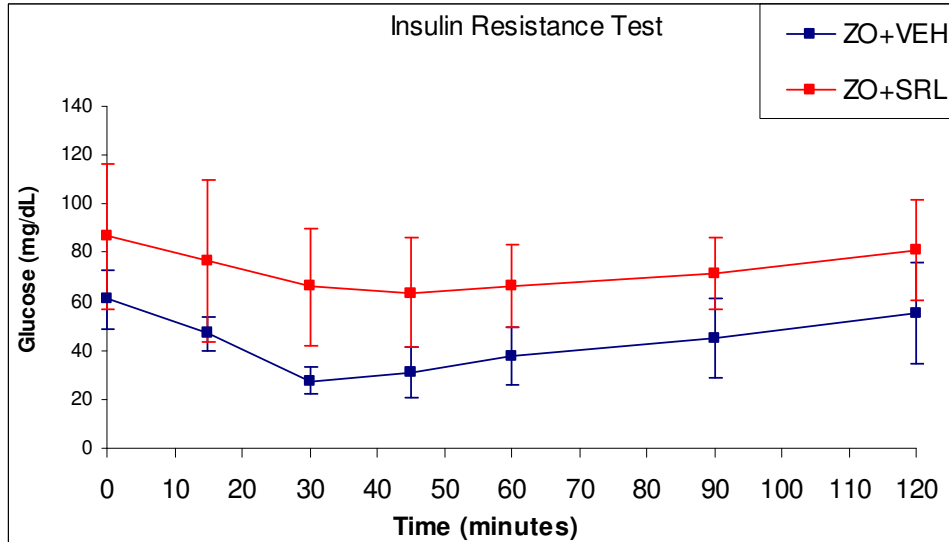


Día 26

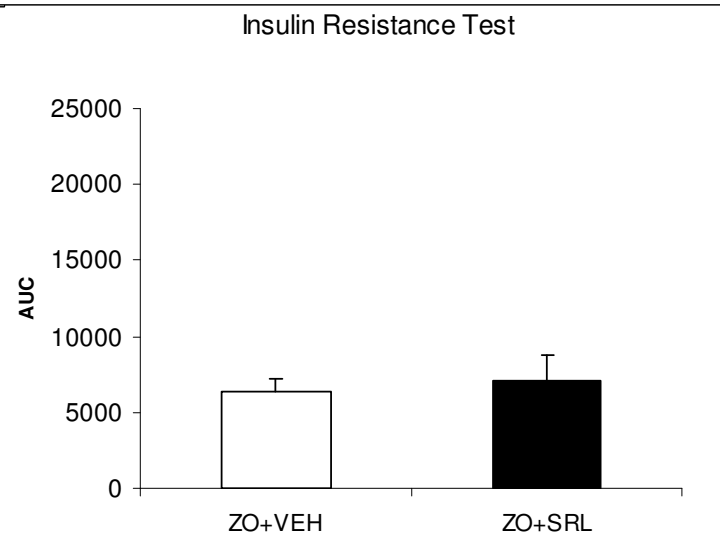
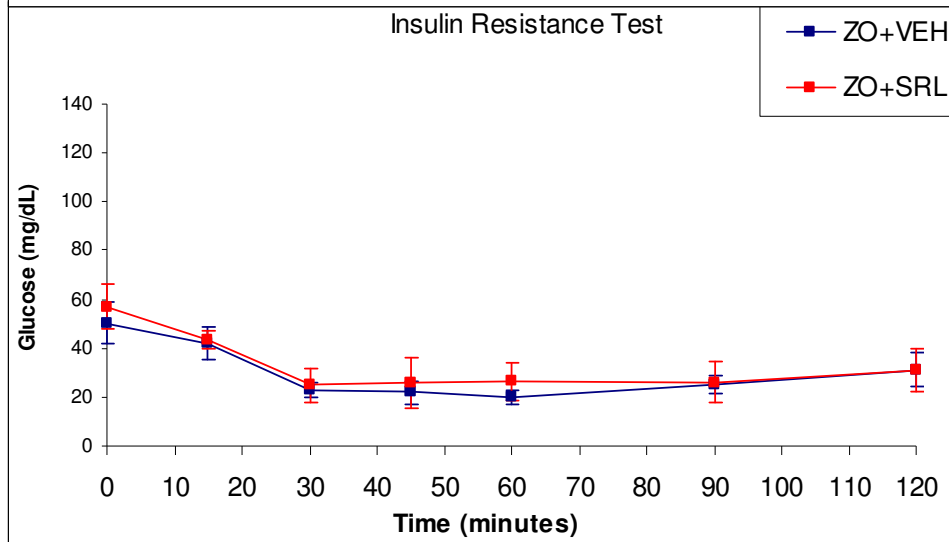


Test de Resistencia a Insulina – ZO

Day 12



Day 26



Contenido Total Insulina

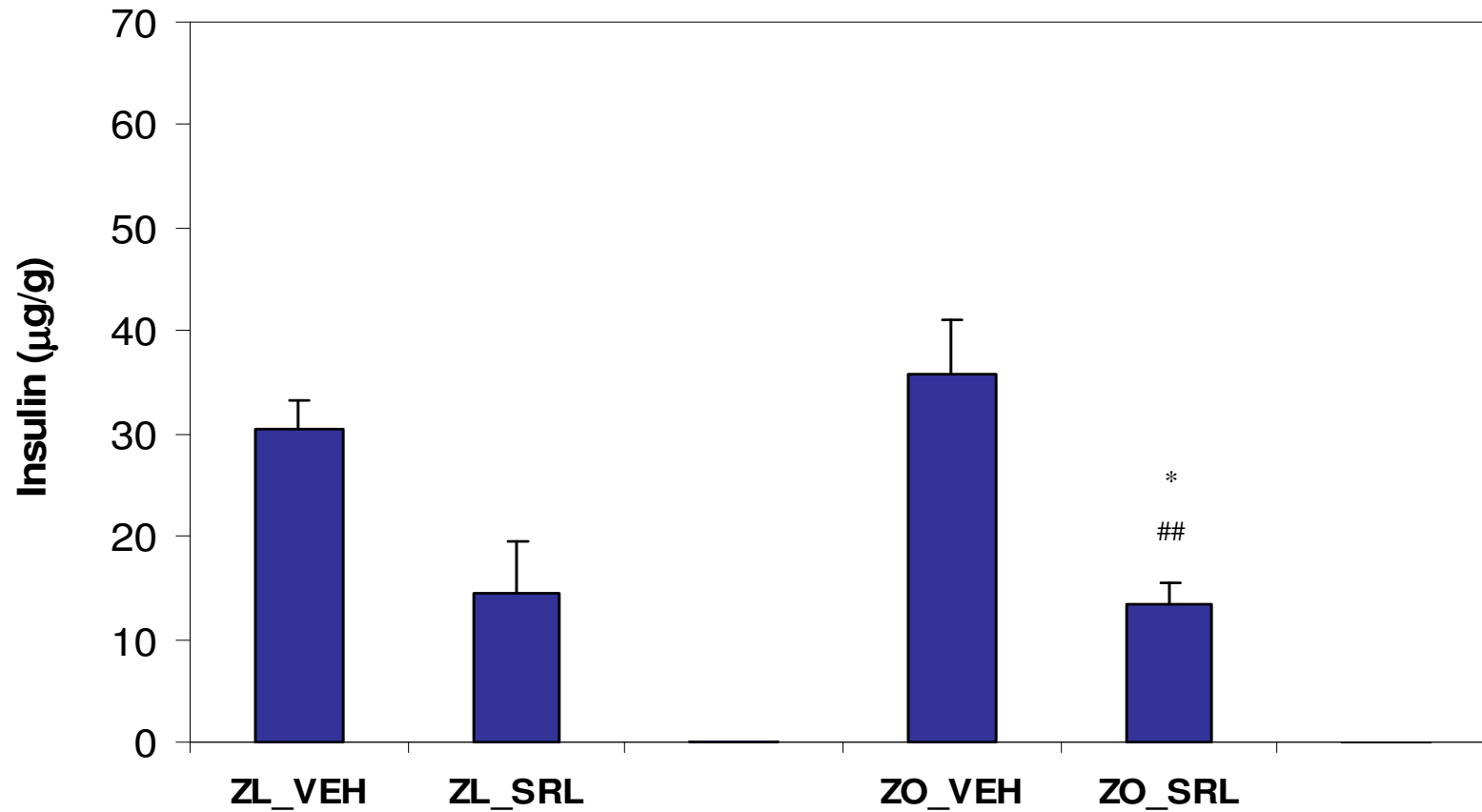
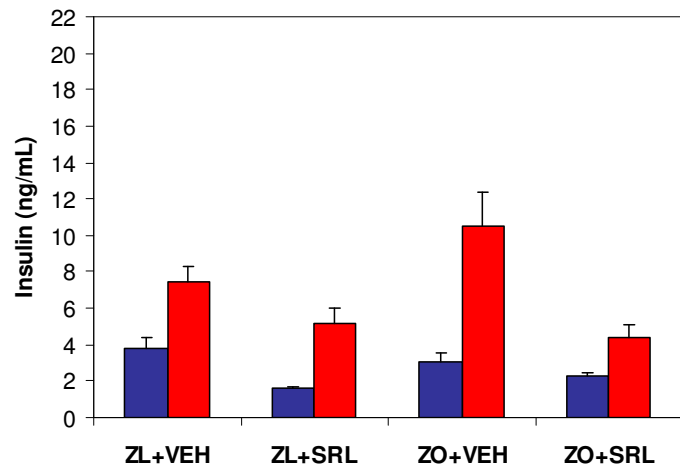


Figure: Total insulin content

Kruskal-Wallis $p < 0.003$. U-Mann-Whitney: * $p < 0.05$ for difference between SRL -and vehicle-treated conditions. Means \pm Standard Error of Mean for $n = 6$ are shown.

Aislamiento de islotes: Secreción de insulina

↓
Secreción de insulina



Resumen I

- **La inhibición de mTOR:**

- reduce el incremento de peso
- modifica el Test de Tolerancia a Glucosa
 - ZO+SRL no responde a la inyección de glucosa
- reduce el contenido total de insulina
- bloquea la proliferación en los islotes
- no modifica la apoptosis en los islotes

Resumen II

- **Retirada de la inhibición de mTOR:**
 - Recuperación del peso
 - Recuperación de la curva generada en el TTG así como en el TRI.

Conclusión

- La inhibición de mTOR actúa sobre la célula β , mostrando un efecto diabetogénico.

- ✓ bloqueo de la proliferación

- ✓ bloqueo de la producción de insulina

- X bloqueo de la secreción de insulina

No existe evidencia de alteración de la resistencia a insulina

- Dicho efecto es reversible cuando se retira el fármaco

LENIT

Laboratori Experimental de Nefrologia I Trasplantament

- Dr. Josep M. Campistol, MD
- Dr. Fritz Diekmann, MD
- Barbara Vodenik, MD
- E. Marcelo Arellano, MD
- Ignacio Revuelta, MD
- Dr. Luis Quintana, MD
- Astrid Hernández, MD
- Marta Arias, MD
- Carlos Duran, MD
- Dr. Jordi Rovira
- Dr. Maria José Ramírez
- Dr. Elisenda Bañón
- Dr. Marta Gomez
- Daniel Moya
- Amanda Solé
- Natalia Hierro
- Marta Lazo

Muchas Gracias !!!

Laboratori de Diabetes i Obesitat, CIBERDEM-IDIBAPS, Barcelona

Dr. Belen Nadal, Dr. Rosa Gasa, Dr. Anna Novials, Dr. Ramon Gomis

Contenido Total Insulina

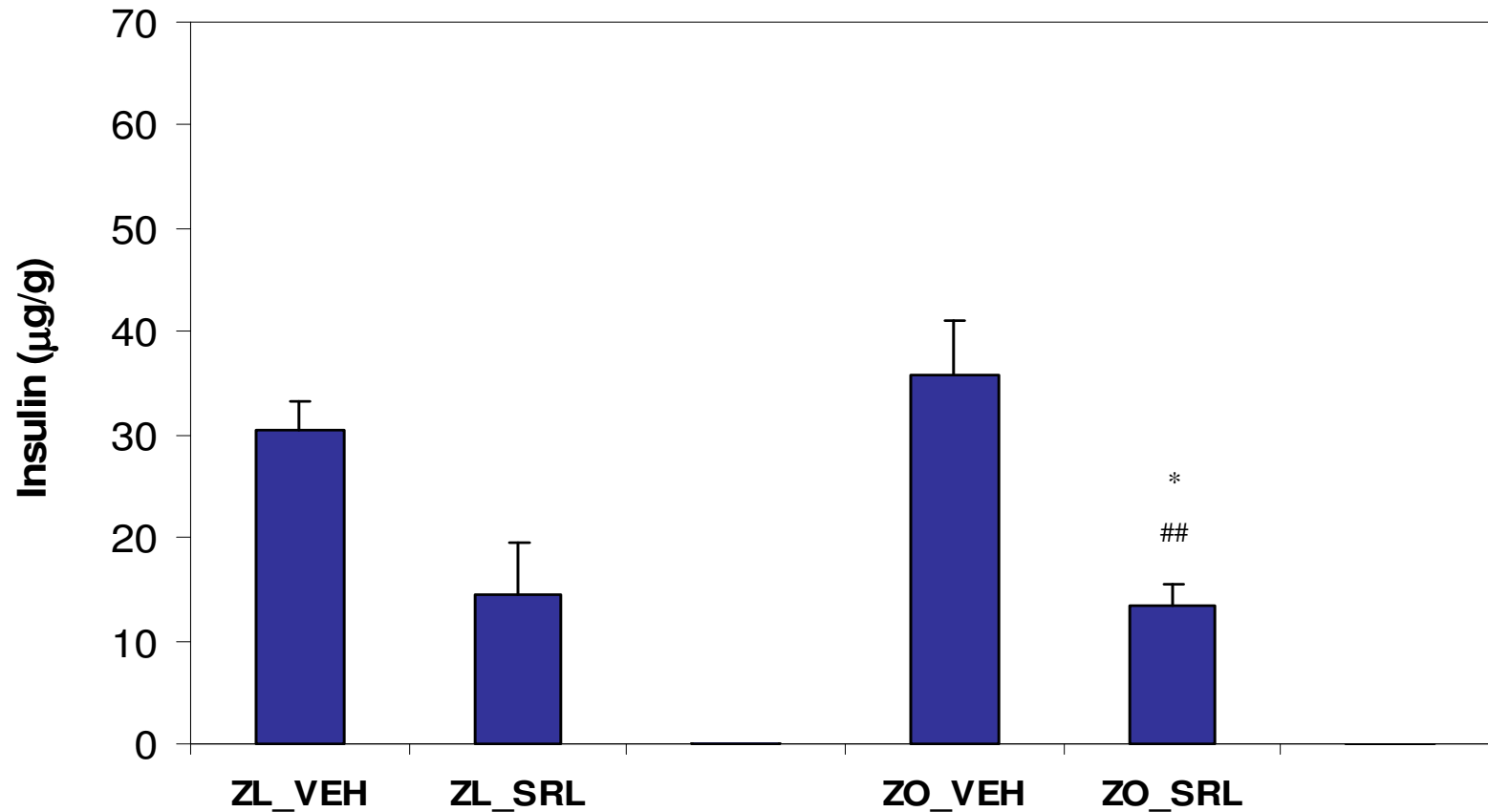
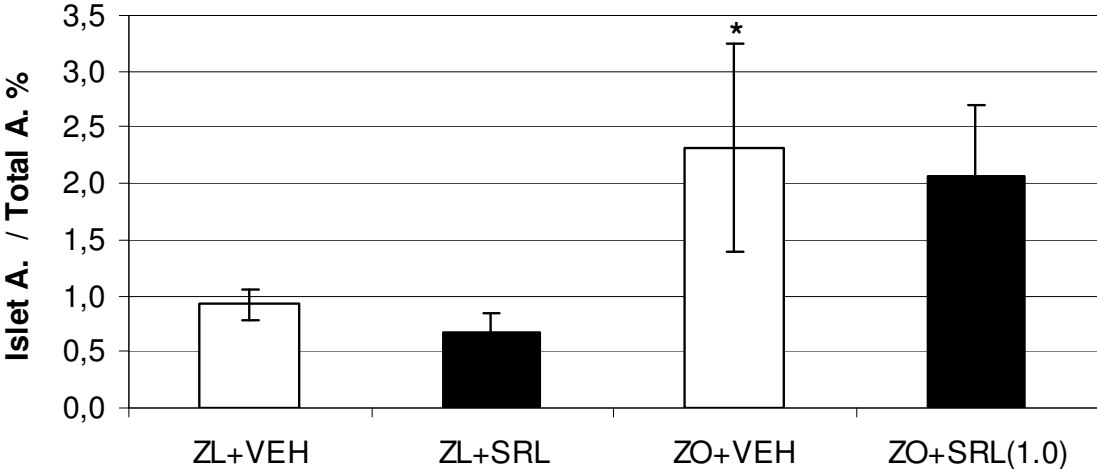


Figure: Total insulin content

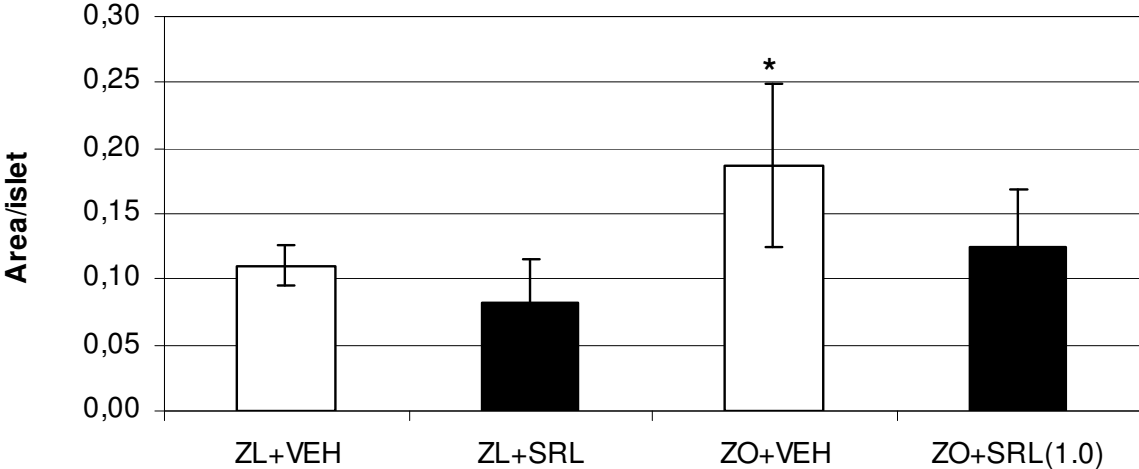
Kruskal-Wallis $p < 0.003$. U-Mann-Whitney: * $p < 0.05$ for difference between SRL -and vehicle-treated conditions. ## $p < 0.01$ for difference between SRL -and TAC-treated conditions. Means \pm Standard Error of Mean for $n = 6$ are shown.

Análisis de Islotes

Área islote/ Área Total (%)



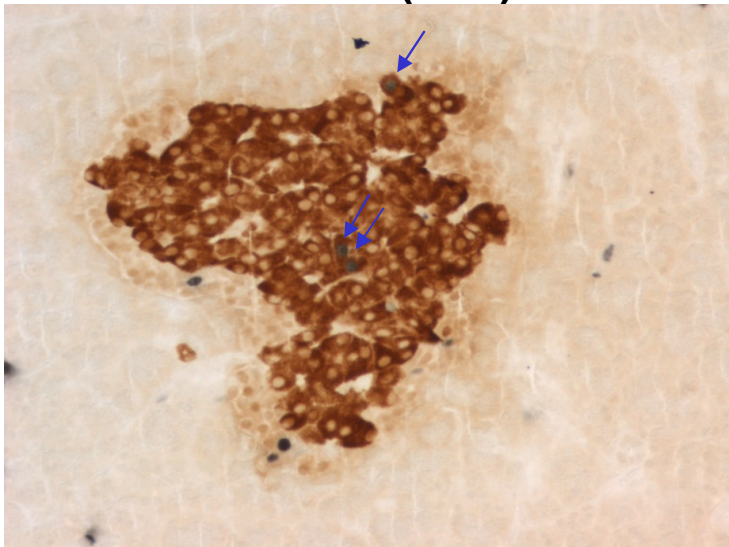
Tamaño Islote



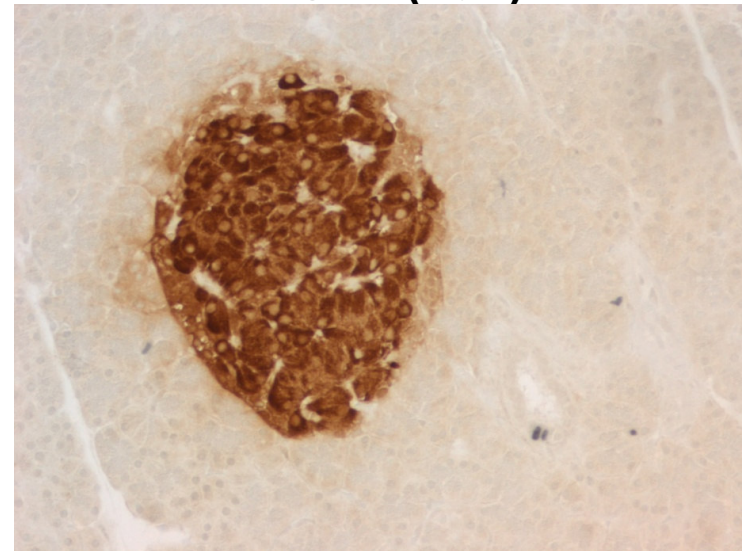
Análisis de proliferación: Insulina y BrdU

BrdU se inyecta 18h antes de la recolección de tejidos

ZL+VEH (20X)

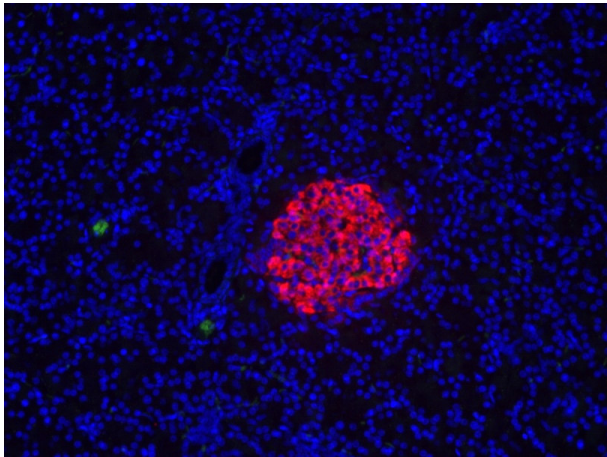


ZL+SRL (20X)

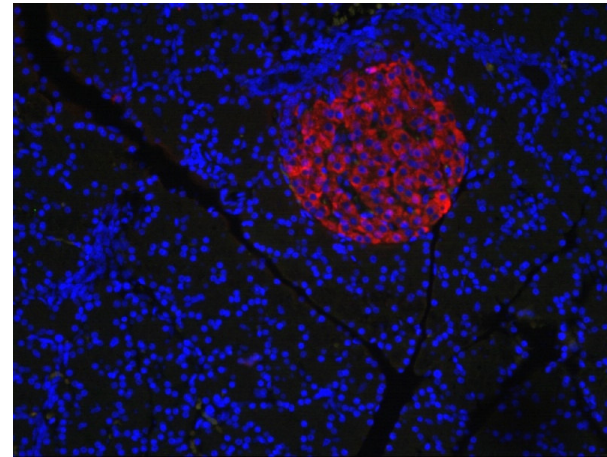


Análisis de apoptosis: Insulina y TUNEL

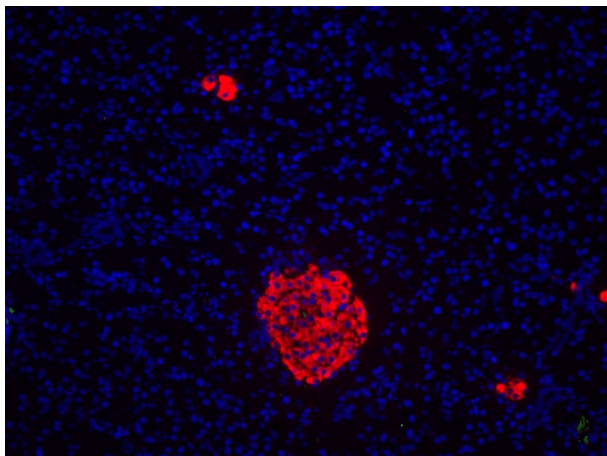
ZL+VEH



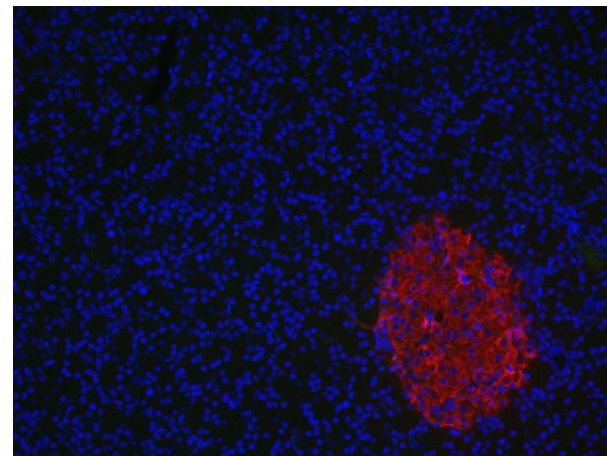
ZO+VEH



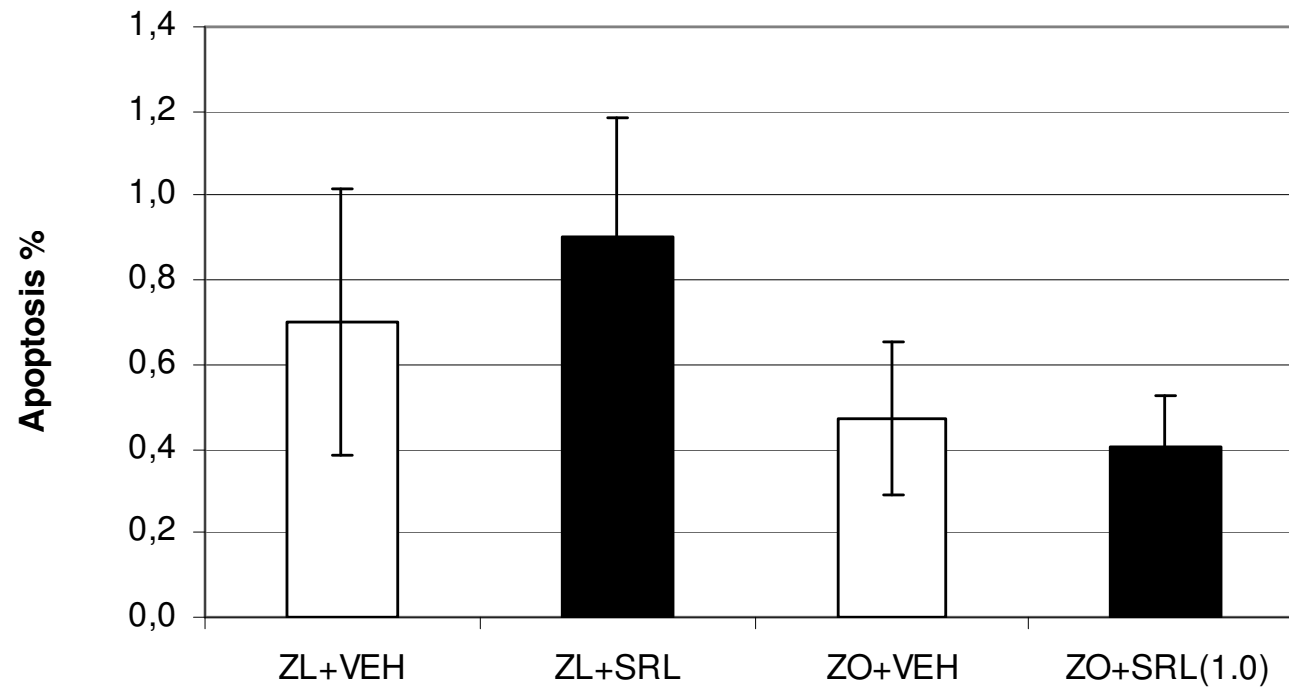
ZL+SRL



ZO+SRL(1.0)



% Apoptosis



mTOR y Diabetes – Resumen y conclusiones

- La señalización de mTOR juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa, con un alta expresión de S6K1 en pacientes diabéticos tipo-2
- Distintos estudios muestran como el tratamiento con sirolimus se asocia con pérdida de peso y reducción de los depósitos adiposos
- La relación entre inhibidores de mTOR y el incremento de incidencia de DMPT no se puede confirmar con los datos clínicos actuales
- En función de la etiología de diabetes (resistencia a insulina o deficiencia pancreática) la respuesta al tratamiento con inhibidores de mTOR puede ser positiva o negativa